

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

07.03.03 #2

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出願年月日

Date of Application:

2002年 3月 8日

出願番号

Application Number:

特願2002-064480

[ST.10/C]:

[JP2002-064480]

出願人

Applicant(s):

科学技術振興事業団

REC'D 05 MAY 2003

WIPO

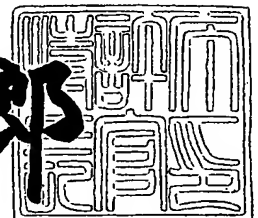
PCT

PRIORITY
DOCUMENTSUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2003年 4月15日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

太田信一郎



出証番号 出証特2003-3026507

【書類名】 特許願

【整理番号】 NP02108-NT

【提出日】 平成14年 3月 8日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 C07B 43/04

【発明の名称】 β -アミノケトンの製造方法とその触媒

【請求項の数】 4

【発明者】

 【住所又は居所】 東京都千代田区猿楽町 1 - 6 - 6 - 7 0 2

 【氏名】 小林 修

【発明者】

 【住所又は居所】 神奈川県横浜市金沢区能見台 6 - 1 1 - 5

 【氏名】 杉浦 正晴

【特許出願人】

 【識別番号】 396020800

 【氏名又は名称】 科学技術振興事業団

【代理人】

 【識別番号】 100093230

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 西澤 利夫

 【電話番号】 03-5454-7191

【手数料の表示】

 【予納台帳番号】 009911

 【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

 【物件名】 明細書 1

 【物件名】 要約書 1

 【包括委任状番号】 0013341

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 β -アミノケトンの製造方法とその触媒

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 α 、 β -不飽和ケトン化合物と、カルバメート化合物とを共役付加反応させて β -アミノケトン合成するに際し、反応系に元素周期表の 7 族から 11 族に属する遷移金属の塩または含水塩を触媒として存在させることを特徴とする β -アミノケトンの製造方法。

【請求項 2】 遷移金属の塩または含水塩が遷移金属のハロゲン化物または過ハロゲン酸塩もしくはその水和物であることを特徴とする請求項 1 の β -アミノケトンの製造方法。

【請求項 3】 α 、 β -不飽和化合物への窒素求核剤の共役付加反応用の触媒であって、元素周期表の 7 族から 11 族に属する遷移金属の塩または含水塩であることを特徴とする触媒。

【請求項 4】 遷移金属の塩または含水塩が遷移金属のハロゲン化物または過ハロゲン酸塩もしくはその水和物であることを特徴とする請求項 3 の触媒。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

この出願の発明は β -アミノケトンの製造方法とその触媒に関するものである。さらに詳しくは、この出願の発明は、医薬品、香料、農薬、ポリマー等の原料もしくは合成中間体として有用な β -アミノケトンをAza-Michael反応によって高効率で合成することのできる新しい方法と、この方法に有用な、Aza-Michael反応用の新しい触媒に関するものである。

【0002】

【従来の技術と発明の課題】

従来より、1 位に窒素、3 位に酸素官能基を持つ構造は、医薬品等に多く見られる最も重要なユニットの一つであることが周知であって、 β -アミノケトンはそのような重要なユニットを提供する重要な中間体である。

【0003】

このような中間体としての β -アミノケトンの合成のための一般的な手法としては、 α 、 β -不飽和化合物への窒素求核剤の共役付加反応、すなわちAza-Michael反応が知られている。

【0004】

しかしながら、これまでのAza-Michael反応による β -アミノケトンの合成法では、その反応の選択性、収率は必ずしも満足できるものでなく、効率的な反応操作ではないという問題があった。このような状況において、最近、Spencerらにより、 $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ 錯体触媒の存在下に、窒素求核剤としてカルバメートを用いる例が報告されている(Org. Lett., 2001, 3, 25)。

【0005】

だが、この $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ 錯体触媒による反応の場合にも、適用される α 、 β -不飽和ケトン化合物やカルバメート化合物の種類や反応条件には制約があり、また、反応の収率、そして効率等の点において実用的に十分なものとは言いがたいのが実情である。

【0006】

そこで、この出願の発明は、以上のとおりの従来技術の問題点を解消し、各種の β -アミノケトンを経Aza-Michael反応によって高収率、高効率で合成することのできる新しい技術方策を提供することを課題としている。

【0007】

【課題を解決するための手段】

この出願の発明は、上記の課題を解決するものとして、第1には、 α 、 β -不飽和ケトン化合物と、カルバメート化合物とを共役付加反応させて β -アミノケトンを経合成するに際し、反応系に元素周期表の7族から11族に属する遷移金属の塩または含水塩を経触媒として存在させることを特徴とする β -アミノケトンの製造方法を提供する。

【0008】

また、この出願の発明は、第2には、遷移金属の塩または含水塩が遷移金属のハロゲン化物または過ハロゲン酸塩もしくはその水和物であることを特徴とする上記の β -アミノケトンの製造方法を提供する。

【0009】

そして、この出願の発明は、第3には、 α 、 β -不飽和化合物への窒素求核剤の共役付加反応用の触媒であって、元素周期表の7族から11族に属する遷移金属の塩または含水塩であることを特徴とする触媒を提供し、第4には、遷移金属の塩または含水塩が遷移金属のハロゲン化物または過ハロゲン酸塩もしくはその水和物であることを特徴とする上記の触媒を提供する。

【0 0 1 0】

【発明の実施の形態】

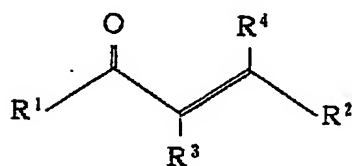
この出願の発明は、上記のとおりの特徴をもつものであるが、以下にその実施の形態について説明する。

【0 0 1 1】

この出願の発明においては、Aza-Michael反応により、 α 、 β -不飽和ケトン化合物とカルバメート化合物とから β -アミノケトン合成するが、この場合の α 、 β -不飽和ケトン化合物としては、たとえば次式

【0 0 1 2】

【化 1】



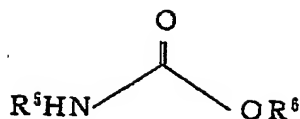
【0 0 1 3】

(式中の R^1 および R^2 は、各々、同一または別異に、置換基を有してもよい炭化水素基を示し、 R^2 および R^3 は、各々、同一または別異に、水素原子または置換基を有してもよい炭化水素基を示し、また、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は、そのいずれかが炭素鎖として結合して環を形成していてもよいことを示す)

で表わすことができ、また、カルバメート化合物としては、たとえば次式

【0 0 1 4】

【化2】



【0015】

(式中の R^5 は、水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、 R^6 は、置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、また、 R^5 と R^6 は炭素鎖として結合して環を形成していてもよいことを示す)
で表わすことのできるものが例示される。

【0016】

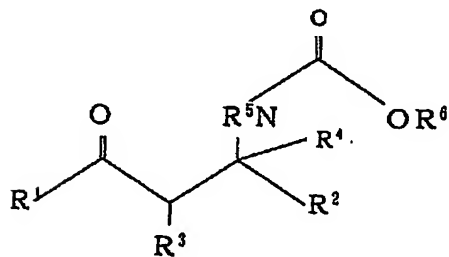
上記の炭化水素基としては、脂肪族、脂環式の飽和または不飽和の炭化水素基をはじめ、芳香族基、さらには複素環基でもよく、これらは、複素環基である場合と同様に、反応を阻害しない限り、炭化水素基、アルコキシ基をはじめとする各種の置換基を有していてもよい。

【0017】

Aza-Michael反応によって、たとえば次式

【0018】

【化3】



【0019】

で表わされる β -アミノケトンが得られることになる。

【0020】

このAza-Michael反応による β -アミノケトンの合成において、この出願の発明では、反応触媒として、元素周期表の7族から11族までの遷移金属の塩また

は含水塩を用いることを特徴としている。ここで、含水塩とは遷移金属の塩の水和物を意味している。

【0021】

7族から11族までの遷移金属としては、Fe、Co、Ni、Mn、Cu、Ru、Rh、Pd、Ag、Re、Os、Ir、Pt、Au等があるが、この出願の発明においては、これら遷移金属の無機酸塩やそれらの水和物、あるいは有機酸塩が用いられることになる。より好適には、これら遷移金属のハロゲン化物または過ハロゲン酸塩やこれら塩の水和物が考慮される。たとえば、具体的には、 ReCl_5 、 $\text{Fe}(\text{ClO}_4)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ 、 $\text{RuCl}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ 、 $\text{OsCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ 、 $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ 、 $\text{IrCl}_4 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ 、 $\text{PtCl}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 、 AuCl 、 $\text{AuCl}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ が好適なものとして例示される。

【0022】

反応に際しては、 α 、 β -不飽和ケトン化合物とカルバメート化合物との使用量の比は、モル比として、一般的には1:10~10:1の範囲を目安とすることができ、また、上記の触媒については、 α 、 β -不飽和ケトン化合物を基準として、0.01~0.5倍モル程度の割合とすることが考慮される。

【0023】

また、反応には溶媒を用いてもよく、たとえば、ジクロロメタンをはじめとするハロゲン化炭化水素溶媒、トルエン等の芳香族炭化水素が好適なものとして例示される。

【0024】

反応は、通常は、 -10°C ~ 50°C 程度の温度範囲において、たとえば 18°C ~ 25°C 程度において行うことができ、大気中あるいは不活性ガス雰囲気としてよい。常圧でもよいし、加圧あるいは減圧条件も適宜に採用される。

【0025】

そして、以上のとおりの β -アミノケトンの合成反応において効果的に使用される遷移金属塩の触媒は、 β -アミノケトンの合成をはじめとして、これに限られることなしに、 α 、 β -不飽和化合物への窒素求核剤による共役付加反応の触媒として有効である。

【0026】

この触媒によって、 α 、 β -不飽和化合物の α 位に置換基のあるエノン等についても有効に上記の共役付加反応が進行することになる。

【0027】

そこで以下に実施例を示し、さらに詳しくこの出願の発明について説明する。もちろん、以下の例によって発明が限定されることはない。

【0028】

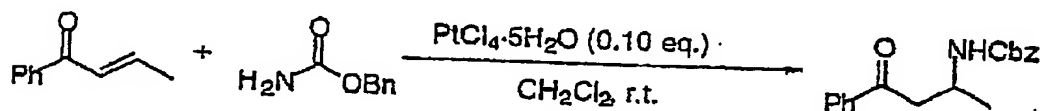
【実施例】

<実施例1>

次の反応式：

【0029】

【化4】



【0030】

に従って、 $\text{PtCl}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (0.025 mmol, 0.1当量) のジクロロメタン (1 ml) 溶液に、 α 、 β -不飽和ケトン化合物 (エノン) (1a) (0.250 mmol, 1当量) とカルバメート化合物 (2a) (0.375 mmol, 1.5当量) を添加し、室温 (約20℃) で2時間攪拌した。

【0031】

その後、反応混合物に飽和 NaHCO_3 を添加し、水性相をジクロロメタンによって抽出した。全ての有機相を Na_2SO_4 により乾燥処理し、濾別後に蒸発処理した。

【0032】

このようにして得た粗生成物を薄層TLCにより精製し、目的とする β -アミノケトン (3a) を得た。収率は82%であった。

<実施例2>

実施例1の β -アミノケトン(3a)の合成反応を、白金ハロゲン化物・水和物に代えて各種の金属塩を用いて行った。

【0033】

その結果を次表に示した。

【0034】

【表1】

金 属 塩	反応時間 (h)	収 率 (%)
$\text{BF}_3\text{-OEt}_2$	2	20
AlCl_3	6	trance
TiCl_4	2	6
Sc(oTf)_3	6	5
$\text{Cr(ClO}_4)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	6	31
$\text{YCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	2	15
ReCl_5	6	96
$\text{Fe(ClO}_4)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$	6	86
$\text{RuCl}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$	6	78
$\text{OsCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	6	96
$\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	6	94
$\text{IrCl}_4 \cdot n\text{H}_2\text{O}$	2	quant.
$\text{PtCl}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	2	82
AuCl	6	quant.
$\text{AuCl}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	2	91

【0035】

この表1から明らかなように、従来からよく知られているルイス酸である $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$ 、 AlCl_3 、 TiCl_4 はほとんど反応活性化作用を示さなかったが

、この出願の発明の 7 族～11 族の遷移金属のハロゲン化物と過塩素酸塩もしくはその含水塩は顕著な作用を示し、高い反応収率での β -アミノケトン (3a) の合成を可能とした。

<実施例 3>

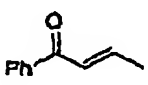
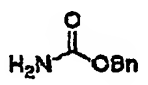
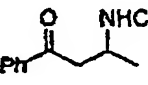
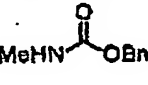
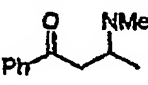
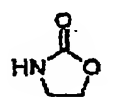
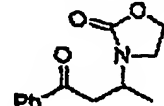
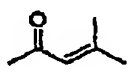

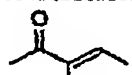
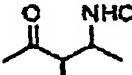
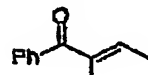
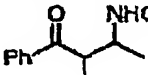
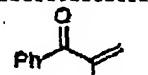
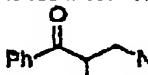
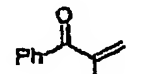
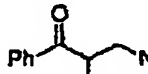

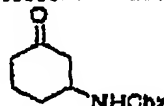
実施例 1 と同様の手段によって、各種の α 、 β -不飽和ケトン化合物 (エノン) とカルバメート化合物とを反応させた。触媒としてこの発明の各種の遷移金属の塩と含水塩を用いた。

【0036】

また比較のために、公知の $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ 錯体も用いた。その結果を表 2 に示した。なお、表中の注意書き (b) は、エノンとカルバメート化合物とが 2 : 1 の割合で用いられた場合を示している。

【0037】

【表 2】

enones	nucleophiles	adducts	catalysts	time/h	yield/%
 1a	 2a	 3a	$\text{Fe}(\text{ClO}_4)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$	8	88
			$\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	8	94
			$\text{IrCl}_4 \cdot n\text{H}_2\text{O}$	2	quant.
			$\text{PtCl}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	2	82
			$\text{AuCl}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	2	quant.
			AuCl	6	91
			ReCl_5	6	96
1a	 MeHN-CO-O-Bn	 NMeCbz	$\text{PtCl}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	24	quant.
1a			$\text{IrCl}_4 \cdot n\text{H}_2\text{O}$	48	50
			$\text{PtCl}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	48	96
			AuCl	48	54
			ReCl_5	48	82
	2a	 NHCbz	$\text{PtCl}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	24	59
			$\text{PtCl}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	20	80 ^b
			$\text{AuCl}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	20	51
			AuCl	20	65
	2a	 NHCbz	$\text{PtCl}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	24	66
			$\text{PtCl}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	20	75 ^b
			$\text{AuCl}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	20	78
			AuCl	20	57
	2a	 NHCbz	$\text{PtCl}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	20	65
			$\text{PtCl}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	20	83 ^b
			$\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$	20	11
	2a	 NHCbz	$\text{PtCl}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	20	69
			$\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$	20	9
	2a	 NHCbz	$\text{PtCl}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	20	52
			$\text{PtCl}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	20	83 ^b
			$\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$	20	3
	2a	 NHCbz	$\text{PtCl}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	24	42
			$\text{PtCl}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	20	65 ^b

【0038】

この表 2 から、この出願の発明の方法が高い反応収率で、各種の構造の β -アミノケトンの合成を可能としていることが確認された。

【0039】

【発明の効果】

以上詳しく説明したとおり、この出願の発明によって、各種の β -アミノケトンにAza-Michael反応によって高収率、高効率で合成することのできる新しい方法と触媒が提供される。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 β -アミノケトンを経Aza-Michael反応によって高収率、高効率で合成することのできる新しい方法と触媒を提供する。

【解決手段】 α 、 β -不飽和ケトン化合物と、カルバメート化合物とを共役付加反応させて β -アミノケトンを経合成するに際し、反応系に元素周期表の7族から11族に属する遷移金属の塩または含水塩を経触媒として存在させる。

【選択図】 なし

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [396020800]

1. 変更年月日 1998年 2月24日

[変更理由] 名称変更

住 所 埼玉県川口市本町4丁目1番8号
氏 名 科学技術振興事業団